

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

E.A.P. DE MEDICINA HUMANA

**Lactancia materna y su asociación con el cáncer de
mama en pacientes del Hospital Nacional Arzobispo**

Loayza:

Lima-Perú

TESIS

para optar el título profesional de Médico Cirujano

AUTOR

José Ernesto Rojas Camayo

ASESOR

Carlos Galarza Manyari.

Lima -Peru

2007

***A mis padres por su apoyo incondicional
en todas las etapas de mi vida.***

INDICE

● RESUMEN	
ESPAÑOL.....	4
INGLES.....	5
● INTRODUCCION.....	6
● MATERIAL Y MÉTODOS.....	9
● RESULTADOS.....	10
● DISCUSIÓN.....	16
● CONCLUSIONES.....	18
● RECOMENDACIONES.....	18
● AGRADECIMIENTOS.....	18
● BIBLIOGRAFÍA.....	19

**Lactancia Materna y su Asociación con el Cáncer de Mama en Pacientes del
Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Lima – Perú.**

RESUMEN:

INTRODUCCIÓN: El cáncer de mama es un problema de salud pública a nivel mundial con incidencia incrementándose en todo el mundo. La lactancia materna ha mostrado ser un factor protector en varios estudios, sin embargo ha sido poco evaluado en poblaciones latinoamericanas.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio caso-control realizado en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima-Perú, en los servicios de Oncología Médica y Radiología en la sección de Mamografía, recolectando información de forma prospectiva desde julio del 2006 hasta octubre del 2007. Se entrevistaron a 103 pacientes con cáncer de mama como casos y a 208 pacientes con mamografías BIRADS 1 y 2 como controles. Se consignaron datos de factores de riesgo y patrones de lactancia materna. Se utilizó la estadística descriptiva, así mismo análisis bivariado y de regresión logística.

RESULTADOS: La ausencia de lactancia materna estuvo asociado con un ligero incremento no significativo del riesgo comparado con las pacientes que por lo menos alguna vez dieron de lactar (OR ajustado 1.99 IC 95% 0.23-6.99). Excluyendo las nulíparas, las que dieron de lactar menos de un mes por cada hijo comparadas con las que dieron de lactar de un mes a más por hijo tuvieron un incremento del riesgo sin llegar a ser significativo (OR ajustado 3.57 IC 95% 0,70-16.19). Sin embargo, si comparamos la duración de lactancia total de las mujeres que dieron de lactar de 3 meses a más comparadas con las que dieron menos de 3 meses o nunca, tuvieron una reducción significativa del riesgo de desarrollar cáncer de mama (OR ajustado 0.24 IC 95% 0.06-0.92).

CONCLUSIONES. La lactancia materna, en las mujeres que tuvieron hijos, muestra protección sobre el cáncer de mama sobre todo si el período de lactancia materna total fue de tres meses a más.

Palabras Clave: Lactancia materna, cáncer de mama, factores de riesgo

Breastfeeding and its Association with the Breast Cancer in Patients at Arzobispo Loayza National Hospital. Lima-Perú

SUMMARY.

INTRODUCTION: The breast cancer is a global public health problem with the incidences increasing around the world. Breastfeeding has been shown to be a protective factor, however it has been little evaluated in latino american populations.

MATERIAL AND METHODS: A case-control study was performed at Arzobispo Loayza National Hospital, Lima-Perú, in the departments of Medical Oncology and Radiology in the section of mammography from july 2006 to october 2007. 103 patients with breast cancer as cases and 208 patients with mammographies BIRADS 1 y 2 as controls were interviewed. It was recollected information about risk factors and patterns of breastfeeding. It was used the descriptive statistics, also bivariate analysis and logistic regression.

RESULTS: The absence of breastfeeding was associated with a little not significant increased risk compared with the patients that ever lactated (ajusted OR: 1.99, 95% CI: 0.23-6.99). Excluding nulliparous, women that breastfeed less than a month per child compared with women that breastfeed from a month or more had a non-significant increased risk (ajusted OR: 3.57, 95% CI: 0.70-16.19). However, if we compared the total breastfeeding of women who breastfed from to 3 months or more compared with the ones that breastfed less than 3 months or never, the first ones have a significant reduction in the risk of developing breast cancer (ajusted OR: 0.24, 95% 0.06-0.92).

CONCLUSIONS: The breastfeeding, in parous women, shows protection over breast cancer risk specially if the total breastfeeding were from three months or more.

Key Words: Breastfeeding, breast cancer, risk factors.

Lactancia Materna y su Asociación con el Cáncer de Mama en Pacientes del Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Lima – Perú.

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer mamario es un problema de salud pública a nivel mundial. De acuerdo con las estimaciones en el 2002 hubieron 1 151 298 casos de cáncer diagnosticados y más de 4.4 millones viviendo con cáncer mamario en todo el mundo.¹ La incidencia y la mortalidad varían considerablemente en diferentes regiones. En general la incidencia es alta (más de 80 por 100 000) en las regiones desarrolladas y baja (menos de 30 por 100 000), aunque en incremento, en regiones en desarrollo; sin embargo la mortalidad es mucho más baja (aproximadamente 6-23 por 100 000) en las regiones más desarrolladas.^{2,3} En el Perú tomando los datos de Lima Metropolitana en los años 1994 – 1997, en mujeres, el cáncer de mama ocupa el primer lugar con una tasa de incidencia de 32.3 por 100 000⁴. En el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el año 2002 se trataron 1025 pacientes con cáncer de mama, siendo el segundo luego de cáncer de cuello uterino con 1402 pacientes⁵.

Entre los factores de riesgo tenemos a la edad, doblándose el riesgo a dos veces por cada diez años hasta la menopausia cuando la tasa se lentifica dramáticamente. Comparado con el cáncer de pulmón la incidencia de cáncer mamario es mayor en edades más jóvenes⁶.

La incidencia y la mortalidad del cáncer mamario varían entre las poblaciones alrededor del mundo. Las tasas son más altas en los países desarrollados y bajas en los países en desarrollo y en Japón aunque en este último está en incremento³. Entre los migrantes de una zona de bajo riesgo a una zona de alto riesgo, las tasas se incrementan y luego eventualmente se vuelven similares al resto de la población del nuevo lugar de residencia, así nos muestra un estudio de migrantes de Asia hacia los Estados Unidos donde se observa un primer incremento de la incidencia luego de 10 años de residencia en los Estados Unidos, pero el incremento máximo no se observa hasta que los descendientes de los migrantes hayan sido residentes por una o dos generaciones⁷.

En cuanto a la historia familiar de cáncer de mama, según un estudio que reanalizó los datos de 52 estudios epidemiológicos y que incluyeron 58 209 pacientes con cáncer de mama y 101 986 pacientes control, concluyeron que 8 de cada 9 mujeres en quienes se desarrolla cáncer mamario, no tienen a la madre, una hermana o una hija afectada. Aunque las mujeres que tienen parientes de primer grado afectados con cáncer de mama

tienen un riesgo incrementado de desarrollar la enfermedad, sin embargo la mayoría nunca desarrollará la enfermedad, y la mayoría de quienes se desarrolla se les diagnosticará a una edad más allá de los 50 años⁸.

Las mujeres con hiperplasia epitelial severa atípica tienen un riesgo de cuatro a cinco veces de desarrollar cáncer de mama comparadas con las que no tienen ningún cambio proliferativo en sus mamas^{1, 6}. Las mujeres con este cambio mencionado y con una historia de familiar de cáncer mamario (de primer grado) tienen un incremento de nueve veces el riesgo de desarrollar el cáncer. Las mujeres con quistes palpables, fibroadenomas complejos, papilomas ductales, adenosis esclerosante, y una hiperplasia epitelial moderada o florida tienen un incremento ligero del riesgo de cáncer (1.5-3 veces), comparado con mujeres que no tienen estos cambios, pero este incremento no es clínicamente importante⁶. Estudios de los patrones mamográficos del parénquima mamario muestran que las mujeres con mayor radiodensidad tienen un riesgo incrementado comparado con las mujeres con mamas más radiolucientes⁹.

Las mujeres que han sido expuestas a radiación ionizante, particularmente durante la pubertad tienen un incremento del riesgo aún con bajas dosis de exposición¹⁰. Uno de los pocos estudios ocupacionales encontraron una alta mortalidad entre los tecnólogos de radiología en los Estados Unidos especialmente sobre quienes trabajaron 30 años o más y en quienes fueron contratados antes de 1940, cuando las dosis fueron probablemente más altas¹¹.

El uso de dietilbestrol durante el embarazo, que actualmente ya no se usa, pero estudios de mujeres que fueron expuestas en los años 1940s a 1960s, mostraron un incremento de 30% del riesgo de cáncer de mama en las mujeres que fueron tratadas con esta sustancia¹². En cuanto al tabaco según un estudio grande tiene poco o ningún efecto en el desarrollo de cáncer de mama¹³. Según los estudios observacionales el alcohol incrementa de forma linear el riesgo de cáncer de mama¹⁴, un estudio menciona que el riesgo relativo se incrementa en 7.1% por cada 10g/día de consumo de alcohol¹³.

La talla muestra una ligera asociación con el riesgo de cáncer de mama, la talla promedio es generalmente mayor en poblaciones con mayor incidencia que en poblaciones con menor incidencia, entre poblaciones, unos 10 centímetros más de talla, está asociado con un incremento del riesgo en alrededor del 10%¹⁵. En cuanto al peso al nacer se ha reportado que existe riesgo incrementado de cáncer de mama en mujeres cuyo peso al nacer fue alto¹⁶. El Índice de Masa Corporal (IMC) tiene una sustancial asociación inversa y directa con el cáncer mamario en mujeres premenopáusicas y

postmenopáusicas respectivamente¹⁷. En las mujeres postmenopáusicas en general la obesidad es un importante predictor de cáncer mamario^{15, 18}. Esto es debido probablemente a la asociación entre el incremento del IMC y un aumento de los estrógenos principalmente estradiol biodisponible¹⁹.

Las mujeres que actualmente usan anticonceptivos orales combinados o que los han usado en los últimos 10 años tienen un ligero incremento del riesgo de cáncer mamario; no hay evidencia de un incremento del riesgo luego de 10 años del cese del uso de anticonceptivos, y los cánceres detectados son menos avanzados clínicamente comparado con las mujeres que nunca usaron anticonceptivos orales²⁰. La terapia de reemplazo hormonal incrementa el riesgo de cáncer mamario y se incrementa con el uso prolongado^{21, 22}.

Entre los factores de riesgo reproductivos y hormonales tenemos a la edad de la menarquia, cuanto más tarde inicie la menstruación tendrá menor riesgo de desarrollar cáncer de mama²³. Se menciona que existe un riesgo relativo de 3 en las mujeres con menarquía antes de los 11 años y se menciona además un riesgo relativo de 2 para las mujeres que tienen menopausia luego de los 54 años de edad^{1, 6}. MacHahon fue el pionero en estudiar a asociación entre edad al primer nacimiento y paridad con el riesgo de cáncer de mama²⁴. La maternidad parece tener un efecto dual en el riesgo de cáncer mamario; se incrementa levemente en el período inmediato luego del nacimiento, pero este exceso de riesgo gradualmente disminuye y a largo plazo el efecto de los nacimientos es proteger contra el cáncer mamario²⁵. Comparado con las mujeres nulíparas, las mujeres que tuvieron al menos un embarazo a término, en promedio tienen una reducción del 25% del riesgo^{26, 27}.

En los estudios caso control realizados en diferentes países sobre todo en los desarrollados donde se ha encontrado una relación inversa entre mayor lactancia materna, menor riesgo de cáncer de mama^{26, 28-41}. En cuanto a estudios de cohortes hay cinco en la literatura mundial, tres de ellos mencionan que hay reducción del riesgo, principalmente en mujeres premenopáusicas⁴²⁻⁴⁴. Sin embargo en dos estudios de cohortes no se encontró esta relación^{45, 46}. A pesar de que los resultados no son convincentes en algunos estudios, la tendencia es que la lactancia materna es un factor protector significativo contra el cáncer de mama como nos muestra un reanálisis de los datos individuales de 47 estudios epidemiológicos en 30 países que incluyeron 50 302 mujeres con cáncer de mama y 96 973 mujeres sin la enfermedad, se menciona que entre las mujeres que tuvieron al menos un niño un 71% de las pacientes con cáncer de mama

dio de lactar por lo menos una vez, mientras que un 79% en los controles; el promedio para las pacientes con cáncer era de 9.8 meses de lactancia comparados con 15.6 meses comparadas con los controles; asimismo se informa que el riesgo relativo se reduce en un 4.3% por cada 12 meses de lactancia en adición a una disminución de 7.0% por cada nacimiento. Esta disminución del riesgo relativo del cáncer mamario asociada con la lactancia materna no varía de acuerdo a edad, estado menopáusico, origen étnico, número de hijos, edad al primer hijo y entre países desarrollados y en desarrollo. Dicho estudio concluye que cuanto más extensa sea el tiempo de lactancia hay mayor protección contra el cáncer de mama⁴⁷. Sin embargo gran parte de estos estudios fueron realizados en países desarrollados y los datos de países en desarrollo son escasos. Además los patrones de lactancia materna varían, con una tendencia a disminuir en los países desarrollados. No existen trabajos previos en el Perú que evalúen la relación entre la lactancia materna y el riesgo de cáncer de mama.

II. MATERIAL Y MÉTODOS.

Se realizó un estudio caso control que incluyó como casos a 103 pacientes mujeres con diagnóstico de cáncer de mama que acudieron al Servicio de Oncología Médica del Hospital Nacional Arzobispo Loayza para consulta externa o cursos de quimioterapia; en cuanto a las pacientes control a las que acudían al servicio de Radiología a realizarse mamografías y se entrevistaba a las que tenían como resultado BIRADS 1 o 2 sin sospecha de patología mamaria maligna. Ambos grupos fueron entrevistados de forma prospectiva entre un período comprendido entre julio del 2006 y octubre del 2007.

Tanto a las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama y a los controles se les realizó una entrevista personalizada, realizada por un personal previamente capacitado, donde se consignaron datos de: edad, grado de instrucción, nacidos vivos, abortos, lactancia materna total y exclusiva por cada hijo, edad a la que tuvo su primer hijo, edad de la menarquía, estado menopáusico, edad de la menopausia, historia familiar de primer grado y número de familiares afectados, uso y tiempo en años de anticonceptivos hormonales, uso y tiempo en años de terapia de reemplazo hormonal, exposición a radiación ionizante, consumo de tabaco, antecedentes de patología mamaria benigna, consumo de alcohol y en gramos/día, peso usual en la mayor parte de la vida adulta, peso actual y talla en metros. Además para los casos edad al diagnóstico de cáncer de mama y tipo histológico que fueron tomados de la historia clínica. Y para los controles el BIRAD 1 o 2 resultantes de la mamografía. En cuanto a los datos antropométricos se pesaron y

tallaron a las pacientes al momento de la entrevista. Todos estos datos fueron consignados en una sola ficha de la entrevista estructurada.

Los datos recolectados fueron consignados en una base de datos en el programa estadístico SPSS 13.0, utilizando la estadística descriptiva para la edad, grado de instrucción, tipo histológico, BIRADS en frecuencias y porcentajes. Se procedió luego a obtener las medias con sus respectivas desviaciones standard más prueba t-student con sus respectivos P-value tanto para casos y controles de las siguientes variables: edad, nacidos vivos, abortos, lactancia total, lactancia exclusiva, lactancia por cada nacido vivo, menarquia, edad al primer niño, edad a la menopausia, número de familiares de primer grado afectados, uso de anticonceptivos hormonales, terapia de reemplazo hormonal, consumo de alcohol en gramos/día, peso durante la mayor parte de vida adulta, peso actual y talla.

Posteriormente para el análisis multivariado mediante regresión logística⁴⁸ se estratificaron los factores de riesgo en: menarquia (≥ 11 , < 11); paridad (+3, 2, 1, 0); abortos (0, 1, 2+); edad al primer hijo (< 20 , 20-30, > 30); menopausia (≤ 54 , > 54); historia familiar de primer grado (no, si); uso de anticonceptivos orales (no, si); uso de terapia de reemplazo (no, si); antecedente de patología benigna (no, si); índice de masa corporal (< 25 , ≥ 25); exposición a radiación (no, si); consumo de alcohol (no, si) y lactancia (si, no). Se obtuvieron los OR mediante análisis bivariado inicialmente y luego mediante análisis multivariado se obtuvo OR ajustados a las variables mencionadas anteriormente. Finalmente se realizó análisis multivariado, excluyendo a las pacientes nulíparas, para la variable tiempo de lactancia total (≥ 3 meses, < 3 meses) y para la variable lactancia por hijo (≥ 1 mes, < 1 mes). Para ambas variables se obtuvo los OR inicialmente con análisis bivariado, y luego se obtuvieron mediante regresión logística los OR ajustados a edad, menarquia, paridad, abortos, edad al primer hijo, menopausia, historia familiar de primer grado, uso de anticonceptivos, uso terapia de reemplazo hormonal, antecedente de patología benigna, índice de masa corporal, exposición a radiación ionizante, consumo de alcohol, y consumo de tabaco.

III. RESULTADOS:

Se entrevistaron a 103 pacientes con cáncer de mama que representaron a los casos y a 208 pacientes sin cáncer de mama con mamografía BIRADS 1 ó 2., siendo los grupos etáreos de: < 50 y de 50 a 70 los de mayor frecuencia; en cuanto al grado de instrucción se observa que el 8.9% de los casos vs 15% de los controles tuvieron instrucción

universitaria; se aprecia también que 52% de los casos fue diagnosticado antes de los 50 años; el tipo histológico más frecuente fue el ductal simple con 61.2% (Tabla 1)

Tabla 1. Características demográficas, tipo histológico y BIRADS de los casos y controles

	Casos (n=103)	Porcentaje	Controles (n=208)	Porcentaje
Edad^a				
Menor de 50	48	46.6	112	54.4
De 50 a 70	46	44.7	93	45.1
Mayor de 70	9	8.7	1	0.5
Grado de Instrucción^b				
Ninguna	5	5	14	6.8
Primaria	36	35.6	59	28.5
Secundaria	43	42.6	90	43.5
Técnico	8	7.9	13	6.3
Universitario	9	8.9	31	15
Edad al diagnóstico en años^c				
≤40	17	17.0	-	-
>40 a 50	35	35.0	-	-
>50 a 60	30	30.0	-	-
>60 a 70	12	12.0	-	-
>70	6	6.0	-	-
Tipo Histológico^d				
Ductal simple	63	61.2	-	-
Ductal medular	3	2.9	-	-
Ductal comedón	7	6.8	-	-
Ductal mixto	1	1.0	-	-
Ductal in situ	2	1.9	-	-
Lobulillar infiltrante	13	12.6	-	-
Otro	9	8.7	-	-
BIRAD^e				
I	-	-	72	35.5
II	-	-	131	64.5

^a Dos controles no tienen edad conocida

^b Dos casos y un control no tuvieron datos de grado de instrucción.

^c Tres casos no tuvieron datos disponibles de edad al diagnóstico.

^d Cinco casos no tuvieron anatomía patológica disponible.

^e Cinco controles no tuvieron datos disponibles de BIRAD

En cuando a las características generales (Tabla 2) se puede observar que el promedio de edad de los casos y controles son: 52.58 vs 50.51 respectivamente no siendo significativa la diferencia entre ambos grupos ($p=0.09$). En promedio el número de nacidos vivos fue ligeramente mayor pero no significativa en los casos en comparación con los controles 3.60 vs 3.26 ($p=0.26$); el número de abortos ligeramente mayor en los controles pero no siendo significativo 1.48 vs 1.28 ($p=0.08$). En cuanto al promedio de meses totales de lactancia entre los casos y controles se observa que es algo mayor en los casos 40.10 vs 35.63, pero esta diferencia no es significativa ($p=0.35$), sin embargo en el promedio de

meses de lactancia exclusiva se observa la misma diferencia pero alcanza a ser significativa 15.51 vs 11.82 ($p=0.04$). De igual manera no se encontró significativamente

Tabla 2. Características generales de los casos y controles.

	Casos		Controles		t	p
	Media	SD	Media	SD		
Edad en años	52.68	11.27	50.51	8.43	-1.73	0.09
Número de nacidos vivos	3.60	2.41	3.26	2.05	-1.13	0.26
Número de abortos	1.28	0.60	1.48	0.72	1.75	0.08
Lactancia total en meses	40.10	41.50	35.63	35.41	-0.94	0.35
Lactancia exclusiva en meses	15.51	16.01	11.83	12.03	-2.06	0.04
Lactancia materna total por cada nacido vivo	11.17	9.85	11,13	8.52	-0.04	0.97
Edad de menarquia	12.99	1.68	13.09	1.66	0.50	0.62
Edad a la que tuvo su primer hijo	23.03	5.86	22.04	5.44	-1.35	0.18
Edad de la última menstruación (menopáusicas)	47.12	4.26	45.74	6.43	0.65	0.52
Número de familiares de primer grado afectados	1.40	0.52	1.00	0.00	-2.50	0.04
Tiempo en años del uso de anticonceptivos	2.78	3.58	2.86	3.91	0.11	0.91
Uso de terapia de reemplazo hormonal en años	1.80	1.98	2.72	3.44	3.93	0.004
Consumo de alcohol en gramos/día	3.58	8.83	1.26	4.18	-2.19	0.03
Peso durante mayor parte de su vida adulta	63.46	11.37	57.25	8.13	-4.91	0.000
Peso actual cuantificado con balanza	64.62	13.72	62.52	9.19	-1.40	0.16
Estatura de la paciente en metros	1.56	0.07	1.55	0.06	-1.39	0.17

diferencia entre los casos y controles en lo que respecta a: edad a la menarquia 12.99 vs 13.06 ($p=0.62$); edad al primer hijo 23.03 vs 22.04 ($p=0.18$); edad de la menopausia 47.12 vs 45.74 ($p=0.52$); tiempo en años de uso de anticonceptivos hormonales 2.78 vs 2.86 ($p=0.91$); peso actual 64.62 vs 62.52 ($p=0.16$); talla en metros 1.56 vs 1.55 ($p=0.17$). Sin embargo se encontró de forma significativa entre el promedio del número de familiares de primer grado afectados 1.40 vs 1.00 ($p=0.04$) siendo mayor en las pacientes con cáncer de mama; de misma manera en el consumo de alcohol en gramos/día 3.58 vs 1.26 ($p=0.03$) siendo mayor en los casos; notablemente se encuentra una diferencia muy significativa en el peso durante la mayor parte de la vida adulta 63.46 vs 57.25 kg ($p=0.000$) que contrasta con el peso actual en el cual no hay diferencia como se mostró previamente. De manera peculiar se encontró mayor tiempo en años de uso de

terapia de reemplazo hormonal en los controles comparado con los casos 2.72 vs 1.80 ($p=0.004$) que podría tener explicación debido a que las pacientes en terapia de reemplazo hormonal acuden con más frecuencia a controles mamográficos y eran parte de la población que se tomaron como controles que acudían al servicio de mamografía.

Analizando los factores de riesgo de cáncer de mama mediante análisis bivariado y multivariado con regresión logística (Tabla 3). La menarquia antes de los 11 años no estuvo asociado con un mayor riesgo OR ajustado 0.35 (IC 95%, 0.06-1.95). Teniendo como grupo de comparación a las mujeres que tuvieron tres a más hijos vivos, se observa una tendencia de incremento del riesgo, sin ser significativo, con respecto a las que tuvieron un hijo y ningún hijo (nulíparas) OR ajustados 1.25 (IC 95%, 0.50-2.66) y 2.88 (IC 95%, 0.41-20.44) respectivamente. Excluyendo las nulíparas y teniendo como referencia las mujeres que tuvieron su primer hijo antes de los veinte años, las que tuvieron entre los veinte a treinta años tienen un riesgo significativo incrementado OR ajustado 1.97 (IC 95% 1.02-3.82) y las con las que tuvieron luego de los 30 años OR ajustado 1.72 (IC 95%, 0.55-5.42). La edad de la menopausia mayor de 54 años tuvo discreto incremento del riesgo sin ser significativo OR ajustado 1.91 (IC 95% 0.27-12.72). Una historia de tener familiares de primer grado afectados tuvo un OR ajustado no significativo de 2.19 (IC 95%, 0.76-6.28). El uso de anticonceptivos hormonales un OR ajustado no significativo de 1.68 (IC 95%, 0.94-3.03). Uso de terapia de reemplazo hormonal OR ajustado significativo de 0.17 (IC 95%,0.06-0.51). El tener un antecedente de patología benigna de mama tuvo un riesgo significativo incrementado OR ajustado 4.54 (IC 95%, 2.27-9.1). Un índice de masa corporal ≥ 25 tuvo un OR ajustado no significativo de 0.94 (IC 95%, 0.53-1.66). El antecedente de exposición a radiación OR ajustado no significativo de 0.57 (IC 95%, 0.32-1.02). Consumo de alcohol OR ajustado no significativo de 1.28 (IC 95%, 0.68-2.43). Consumo de tabaco OR ajustado no significativo de 1.94 (IC 95% 0.90-4.17). En cuanto a presencia o no de lactancia materna sin tomar en cuenta la duración se obtiene un incremento del riesgo sin llegar a ser significativo OR ajustado 1.27 (IC95%, 0.23-6.99).

Al analizar a mayor detalle los efectos de la lactancia materna, excluyendo a las mujeres que nunca tuvieron nacidos vivos (nulíparas), que se muestra en la Tabla 4. Estratificando a las mujeres en según el tiempo de lactancia total en menor de tres meses y de tres meses a más, se observa en el análisis bivariado que las mujeres de dieron de lactar en total de tres meses a más, tuvieron un OR de 0.35 (IC 95%, 0.13-0.96), que se mantiene incluso con el análisis multivariado con un OR ajustado de 0.24 (IC 95%, 0.06-

0.92), ajustado los otros factores de cáncer de mama descritos anteriormente, mostrando que la lactancia materna disminuye el riesgo de cáncer de mama de forma significativa.

Tabla 3. Factores de riesgo de cáncer de mama, con OR ajustados.

Factor	Casos	Controles	OR	IC 95%	OR ^a	IC 95%
Menarquia^b						
≥11	99 (98.0%)	196 (95.6%)	1.00		1.00	
<11	2 (2.0%)	9 (4.4%)	0.44	(0.09-2.08)	0.35	(0.06-1.95)
Paridad						
3+	56 (54.4%)	115 (55.3%)	1.00		1.00	
2	16 (15.5%)	47 (22.6%)	0.70	(0.35-1.40)	0.69	(0.33-1.46)
1	17 (16.5%)	31 (14.4%)	1.13	(0.54-2.32)	1.24	(0.58-2.66)
0	14 (13.6%)	15 (7.7%)	1.92	(0.81-4.55)	2.88	(0.41-20.44)
Abortos						
0	51 (49.5%)	117 (56.3%)	1.00		1.00	
1	39 (37.9%)	55 (26.4%)	1.63	(0.93-2.85)	1.58	(0.84-2.98)
2+	13 (12.6%)	36 (17.3%)	0.83	(0.38-1.78)	0.88	(0.39-1.98)
Edad al primer hijo^c						
<20	26 (29.2%)	81 (42.0%)	1.00		1.00	
20-30	53 (59.6%)	94 (48.7%)	1.76	(0.97-3.18)	1.97	(1.02-3.82)
>30	10 (11.2%)	18 (9.3%)	1.73	(0.65-4.59)	1.72	(0.55-5.42)
Menopausia^d						
≤54	61 (95.3%)	137 (97.9%)	1.00		1.00	
>54	3 (4.7%)	3 (2.1%)	2.25	(0.44-11.45)	1.91	(0.27-12.72)
Historia familiar de primer grado						
No	93 (90.3%)	197 (94.7%)	1.00		1.00	
Si	10 (9.7%)	11 (5.3%)	1.93	(0.79-4.70)	2.19	(0.76-6.28)
Uso anticonceptivo hormonal^e						
No	64 (62.7%)	141 (67.8%)	1.00		1.00	
Si	38 (37.3%)	67 (32.2%)	1.25	(0.76-2.05)	1.68	(0.94-3.03)
Uso de terapia de reemplazo^f						
No	96 (94.1%)	169 (82.0%)	1.00		1.00	
Si	6 (5.9%)	37 (18.0%)	0.29	(0.12-0.70)	0.17	(0.06-0.51)
Antecedente de patología benigna^g						
No	70 (68.6%)	186 (89.9%)	1.00		1.00	
Si	32 (31.4%)	21 (10.1%)	4.05	(2.19-7.49)	4.54	(2.27-9.1)
Índice de masa corporal^h						
<25	42 (41.6%)	84 (41.4%)	1.00		1.00	
≥25	59 (58.4%)	119 (58.6%)	0.99	(0.61-1.61)	0.94	(0.53-1.66)
Exposición a radiaciónⁱ						
No	44 (42.7%)	72 (35.6%)	1.00		1.00	
Si	59 (57.3%)	130 (64.4%)	0.74	(0.46-1.21)	0.57	(0.32-1.02)
Consumo de alcohol						
No	25 (24.3%)	64 (30.8%)	1.00		1.00	
Si	78 (75.7%)	144 (69.2%)	1.39	(0.81-2.38)	1.28	(0.68-2.43)
Consumo de tabaco						
No	83 (80.6%)	183 (88.0%)	1.00		1.00	
Si	20 (19.4%)	25 (12.0%)	1.76	(0.93-3.35)	1.94	(0.90-4.17)
Lactancia						
Si	85 (82.5%)	188 (90.4%)	1.00		1.00	
No	18 (17.5%)	20 (9.6%)	1.99	(1.00-3.95)	1.27	(0.23-6.99)

^a Ajustado a menarquia, paridad, abortos, historia familiar, anticonceptivos, terapia reemplazo hormonal, antecedente patología benigna, IMC, exposición a radiación, alcohol, tabaco, lactancia. Para la variable: “edad al primer hijo” se añade a la regresión la misma variable; y para la variable “menopausia” se añade además la misma variable más “edad al primer hijo”. ^b Dos casos y tres controles no tuvieron información disponible. ^c Se excluyeron las nulíparas. ^d Se excluyeron premenopausicas, ^e Un caso no tiene datos de uso de anticonceptivos. ^f Un caso y dos controles perdidos. ^g Un caso y un control tienen datos perdidos. ^h Dos casos y cinco controles no se pudo obtener IMC, ⁱ Seis controles con datos perdidos.

Lo mostrado anteriormente se ilustra claramente en el gráfico No1, que nos muestra que las mujeres con cáncer de mama tienen un porcentaje mayor (12.2%) de mujeres que dieron de lactar un tiempo menor de 3 meses comparadas con los controles (4.7%). Analizando el promedio de meses de lactancia por hijo, y subdividiéndolos comparativamente en dos grupos: en menos de un mes de lactancia por hijo y en un mes a más de lactancia por hijo, obtenemos en el análisis bivariado una disminución del riesgo entre quienes lactaron de un mes a más por hijo OR 0.24 (IC 95%, 0.07-0.81); en el análisis multivariado ajustando a los demás factores de riesgo se obtuvo una disminución del riesgo sin llegar a ser significativo OR ajustado de 0.28 (IC 95%, 0.06-1.27).

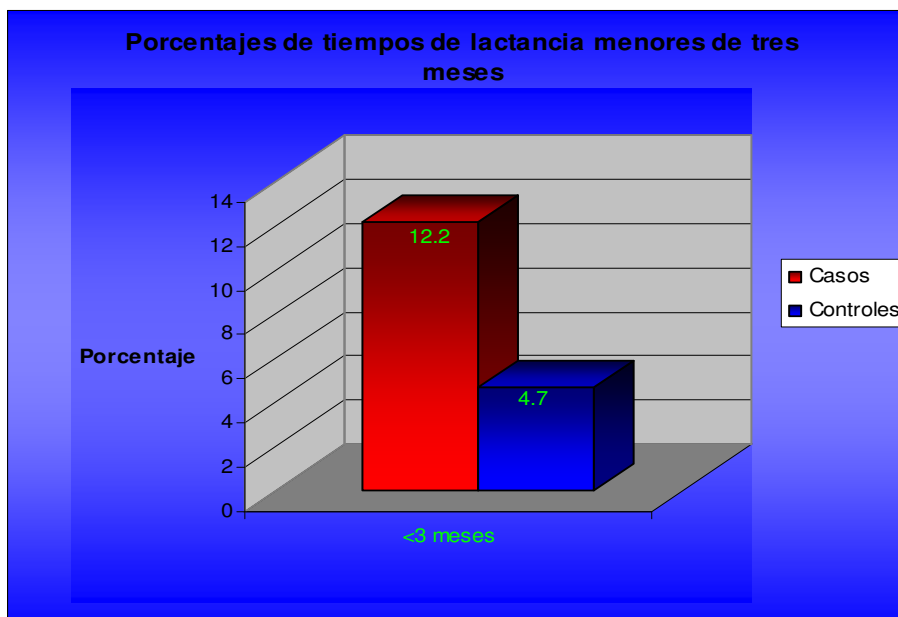
Tabla 4. Duración de lactancia materna y lactancia promedio por hijo excluyendo a las mujeres nulíparas.

Patrón Lactancia	Casos	Controles	OR ^a	IC 95%	OR ^b	IC 95%
Tiempo Lactancia Total						
<3 meses	11 (12.2%)	9 (4.7%)	1.00		1.00	
≥ 3 meses	79 (87.8%)	184 (95.3%)	0.35	(0.13-0.96)	0.24	(0.06-0.92)
Lactancia por hijo						
< 1 mes	9 (10.0%)	5 (2.6%)	1.00		1.00	
≥ 1 mes	81 (90.0%)	188 (97.4%)	0.24	(0.07-0.81)	0.28	(0.06-1.27)

^aOdd Ratio con análisis bivariado

^bAdjustada a edad, menarquia, paridad, abortos, edad al primer hijo, menopausia, historia familiar de primer grado, uso de anticonceptivos, uso terapia de reemplazo hormonal, antecedente de patología benigna, índice de masa corporal, exposición a radiación ionizante, consumo de alcohol, y consumo de tabaco

Gráfico No 1: Porcentajes de lactancia menor de tres meses.



IV. DISCUSIÓN

En el presente estudio se encontró una notable reducción en el riesgo (OR ajustado: 0.24 IC 95% 0.06-0.92) de desarrollar cáncer de mama en las pacientes que tuvieron una historia de lactancia de tres meses a más, sugiriéndonos que a más tiempo de lactancia hay reducción del riesgo. Estos hallazgos son consistentes con algunos estudios realizados en países desarrollados^{32-35, 49-52}. También se encontró un efecto protector en cuatro estudios realizados en China realizadas en las ciudades de Shanghai⁵³, Beijing⁵⁴, Tianjin⁵⁵ y en Shandong³⁹. Sin embargo otros estudios no encontraron esta relación^{45, 46}. En Latinoamérica sólo existen dos estudios que analizan de manera específica siendo uno de ellos realizado en México donde se obtuvo la lactancia como factor protector³⁵; sin embargo el otro estudio realizado en Brasil no encontró esta asociación⁵⁶. Como podemos observar estos diferentes estudios tuvieron resultados distintos, con la tendencia a encontrar poca o ninguna protección en los países desarrollados. Asimismo se da una diferencia en la incidencia de cáncer mamario que es alta en zonas desarrolladas (más de 80 por 100 000) y baja en zonas menos desarrolladas (menos de 30 por 100 000), sin embargo está aumentando en todas estas regiones. Esta tendencia desfavorable es debido al aumento de los factores de riesgo que incluyen un menor número de hijos y menor período de lactancia².

Los factores reproductivos están claramente relacionados con el riesgo de cáncer de mama, como podemos observar en los resultados de un estudio que incluyó un reanálisis de los datos de 47 estudios epidemiológicos⁴⁷, donde se halló una paridad promedio de 2.2 vs 2.6 de los casos y controles respectivamente, se puede notar que es la paridad es mayor en los controles, sin embargo comparada con nuestros resultados son menores 3.6 vs 3.26 respectivamente. Edad al primer niño 25.5 vs 23.6 que comparado con el nuestro es un año mayor en cada grupo 23.03 vs 22.04, que nos señala en nuestra población una edad más temprana en la que tuvieron su primer hijo. En cuanto al tiempo de lactancia total mientras que el promedio de todos los estudios incluidos muestran unos 9.8 meses para los casos y 15.6 para los controles, en nuestro estudio encontramos unos promedios de 40.1 y 35.63 respectivamente, el cual muestra que en nuestra población existen largos periodos de lactancia en ambos grupos. Esto podría ser en parte explicación a nuestro incidencia de 32.3 por 100 000 habitantes⁴ que es relativamente menor comparado a la incidencia reportada en estudios realizados en países como Estados Unidos, Canadá, Holanda, Islandia, Dinamarca, Italia, Israel, Reino Unido, Suecia, Suiza, Australia, Alemania, Noruega, Irlanda y Finlandia donde se reportaron una incidencia mayor de 50

por 100 000 habitantes⁶. Esta explicación tendría sustento en el reanálisis mencionado anteriormente donde mencionan que la incidencia de cáncer mamario en los países desarrollados podría ser reducido en más de la mitad, de 6.23 a 2.7 por 100 mujeres a la edad de 70 años, si las mujeres tuvieran un número promedio de hijos y duración de lactancia total como se ha observado en los países en desarrollo, además mencionan que la lactancia podría contribuir en casi dos tercios de esa reducción estimada; y sustentan finalmente que la corta duración de la lactancia típica en zonas desarrolladas produce una gran contribución a la alta incidencia en esos países⁴⁷.

Diversas hipótesis se han planteado para explicar los mecanismos de protección de la lactancia, una de ellas nos menciona que la supresión de la ovulación que ocurre durante la lactancia puede reducir la exposición a las hormonas de la vida reproductiva en especial del estrógeno⁵⁷. En diversos estudios se ha encontrado que los niveles de estrógeno disminuyen durante la lactancia aumentando luego de que lactancia finaliza⁵⁸⁻⁶⁰ e inclusive los valores estrógeno en los fluidos mamarios disminuyen durante la lactancia⁶¹. Estos períodos de baja exposición a estrógenos durante la lactancia podría ser un mecanismo que explique la reducción de cáncer mamario debido a que los estrógenos están estrechamente implicados en la carcinogénesis del cáncer mamario⁶². Además la lactancia aumenta la proporción de células diferenciadas en el parénquima mamario la cual le confiere protección contra los carcinógenos⁶³. Otro mecanismo podría ser el hecho que la lactancia podría ayudar a reducir el peso pregestacional, aunque la disminución ha demostrado ser mínimo y los resultados aún no son convincentes⁶⁴⁻⁶⁶. Entonces si la lactancia redujera el peso ganado durante el embarazo disminuiría el IMC disminuyendo el riesgo debido a que IMC elevados están asociados con niveles incrementados de estrógenos principalmente estradiol biodisponible en mujeres postmenopáusicas¹⁹. También hay evidencia que la durante la lactancia se expresa el factor transformante de crecimiento Beta (TGF- β), que un factor de crecimiento negativo que es regulado hormonalmente en las células mamarias⁶⁷⁻⁶⁹. Finalmente se ha planteado la reducción de las concentraciones de organoclorinas tóxicas en las mamas con el incremento de la duración de la lactancia, sin embargo en varios estudios no se ha encontrado relación entre las organoclorinas y el cáncer mamario⁷⁰⁻⁷².

Como muchos estudios caso-control puede existir el riesgo de sesgo de memoria; por tal motivo en nuestro estudio se realizó personalmente entrevistas estructuradas, para disminuir las posibilidades de sesgos.

Como observamos anteriormente la lactancia materna esta asociada inversamente relacionado con el cáncer de mama y en países como el nuestro donde aún son prevalentes períodos amplios de lactancia comparados con los países desarrollados, sería en parte la explicación a nuestra incidencia relativamente baja comparada con otros países, sin embargo en casi todas las regiones la incidencia va en aumento². Siendo la lactancia uno de los pocos factores modificables para el riesgo de cáncer mamario de tal manera sería un motivo más para incentivar la lactancia materna en nuestro país, no sólo por los beneficios al niño ampliamente conocidos⁷³, sino también por los beneficios a la madre en la disminución del riesgo de desarrollar cáncer mamario. Según la legislación peruana en la *LEY N° 26644 Artículo 1* se menciona que es derecho de la trabajadora gestante gozar de 45 días de descanso pre-natal y 45 días de descanso post-natal⁷⁴. Y observando que la tasa total de fecundidad según el ENDES 2004-2006 es de 2.6 pero que va disminuyendo⁷⁵. Entonces podemos afirmar que en promedio una mujer aún trabajando puede superar el periodo de lactancia de 3 meses que se tomó como punto de corte en el estudio y de esta manera reducir el riesgo de cáncer mamario.

V. CONCLUSIONES:

Se concluye que la lactancia materna, en las mujeres que han tenido hijos, ejerce un efecto protector que nos muestra que las mujeres que han dado de lactar de 3 meses a más tienen una reducción del riesgo de desarrollar cáncer mamario. Además de los beneficios al lactante, la lactancia materna tiene efectos beneficiosos para la madre como el reducir el riesgo de cáncer mamario como se mostró en el estudio.

VI. RECOMENDACIONES:

Se recomienda el incentivo de la lactancia materna no sólo desde el punto de vista del beneficio hacia el niño, sino también de los beneficios hacia la madre como la disminución del riesgo de cáncer mamario.

Se recomiendo realizar estudios, tomando como base el presente estudio, con mayor cantidad de población y multicéntricos para evaluar el efecto de la lactancia en otros sectores de la población.

VII. Agradecimientos:

Al Dr. César Gutierrez Villafuerte. *Departamento de Medicina Preventiva UNMSM*, por su valioso apoyo en el análisis estadístico. Al Dr. Rolig Aliaga Chávez *Jefe del Servicio*

de *Oncología Médica del Hospital Nacional Arzobispo Loayza*, por su apoyo en el diseño del proyecto y en el apoyo logístico en el estudio. Al Dr Percy Pacora Portella. *Departamento de Gineco-Obstetricia, Facultad de Medicina - UNMSM. Hospital Madre-Niño "San Bartolomé"* por su valioso apoyo en el diseño del proyecto del estudio. Al Dr José Giglio *Jefe del Servicio de Patología Mamaria Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins*, y al Dr Vicente Vargas *médico asistente del Servicio de Oncología Ginecológica y Mama del Hospital Nacional Arzobispo Loayza por su apreciación y sugerencias en el desarrollo de la entrevista estructurada*. A la Srta Carolina Gallegos Campos del *Servicio de Oncología Médica* y la Sra. Magaly Quiroz Samamé de la *Sección de Mamografía del Servicio de Radiología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza*, por la seria realización de las entrevistas. Y a la Srta. Giovanna Martínez Martínez por su incondicional apoyo logístico.

VIII. BIBLIOGRAFIA:

1. Veronesi U, Boyle P, Goldhirsch A, Orecchia R, Viale G. Breast cancer. *Lancet* 2005;365(9472):1727-41.
2. Parkin DM, Fernandez LM. Use of statistics to assess the global burden of breast cancer. *Breast J* 2006;12 Suppl 1:S70-80.
3. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol* 2001;2(3):133-40.
4. Centro de Investigación en Cancer "Maes-Heller". Registro de cáncer de Lima Metropolitana 1994 - 1997.
5. Estadística: Perfil Epidemiológico. 2006. (Acceso el 13 Oct, 2007, en <http://www.inen.sld.pe/intranet/estadepidemiologicos.htm>.)
6. McPherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *Bmj* 2000;321(7261):624-8.
7. Ziegler RG, Hoover RN, Pike MC, et al. Migration patterns and breast cancer risk in Asian-American women. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(22):1819-27.
8. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet* 2001;358(9291):1389-99.
9. Boyd NF, Lockwood GA, Byng JW, Trichler DL, Yaffe MJ. Mammographic densities and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7(12):1133-44.
10. Modan B, Chetrit A, Alfandary E, Katz L. Increased risk of breast cancer after low-dose irradiation. *Lancet* 1989;1(8639):629-31.
11. Doody MM, Mandel JS, Lubin JH, Boice JD, Jr. Mortality among United States radiologic technologists, 1926-90. *Cancer Causes Control* 1998;9(1):67-75.
12. Malone KE. Diethylstilbestrol (DES) and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993;15(1):108-9.
13. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, et al. Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer* 2002;87(11):1234-45.

14. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, et al. Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. *Jama* 1998;279(7):535-40.
15. Hunter DJ, Willett WC. Diet, body size, and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993;15(1):110-32.
16. Michels KB, Trichopoulos D, Robins JM, et al. Birthweight as a risk factor for breast cancer. *Lancet* 1996;348(9041):1542-6.
17. van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS, et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 2000;152(6):514-27.
18. Lahmann PH, Hoffmann K, Allen N, et al. Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer And Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2004;111(5):762-71.
19. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, et al. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(16):1218-26.
20. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1996;347(9017):1713-27.
21. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1997;350(9084):1047-59.
22. Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362(9382):419-27.
23. Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993;15(1):36-47.
24. MacMahon B. General Motors Cancer Research Prizewinners Laureates Lectures. Charles S. Mott Prize. Reproduction and cancer of the breast. *Cancer* 1993;71(10):3185-8.
25. Beral V, Reeves G. Childbearing, oral contraceptive use, and breast cancer. *Lancet* 1993;341(8852):1102.
26. Layde PM, Webster LA, Baughman AL, Wingo PA, Rubin GL, Ory HW. The independent associations of parity, age at first full term pregnancy, and duration of breastfeeding with the risk of breast cancer. Cancer and Steroid Hormone Study Group. *J Clin Epidemiol* 1989;42(10):963-73.
27. Ewertz M, Duffy SW, Adami HO, et al. Age at first birth, parity and risk of breast cancer: a meta-analysis of 8 studies from the Nordic countries. *Int J Cancer* 1990;46(4):597-603.
28. Byers T, Graham S, Rzepka T, Marshall J. Lactation and breast cancer. Evidence for a negative association in premenopausal women. *Am J Epidemiol* 1985;121(5):664-74.
29. McTiernan A, Thomas DB. Evidence for a protective effect of lactation on risk of breast cancer in young women. Results from a case-control study. *Am J Epidemiol* 1986;124(3):353-8.
30. Siskind V, Schofield F, Rice D, Bain C. Breast cancer and breastfeeding: results from an Australian case-control study. *Am J Epidemiol* 1989;130(2):229-36.
31. Yoo KY, Tajima K, Kuroishi T, et al. Independent protective effect of lactation against breast cancer: a case-control study in Japan. *Am J Epidemiol* 1992;135(7):726-33.

32. Yang CP, Weiss NS, Band PR, Gallagher RP, White E, Daling JR. History of lactation and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 1993;138(12):1050-6.
33. Breast feeding and risk of breast cancer in young women. United Kingdom National Case-Control Study Group. *Bmj* 1993;307(6895):17-20.
34. Newcomb PA, Storer BE, Longnecker MP, et al. Lactation and a reduced risk of premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 1994;330(2):81-7.
35. Romieu I, Hernandez-Avila M, Lazcano E, Lopez L, Romero-Jaime R. Breast cancer and lactation history in Mexican women. *Am J Epidemiol* 1996;143(6):543-52.
36. Enger SM, Ross RK, Henderson B, Bernstein L. Breastfeeding history, pregnancy experience and risk of breast cancer. *Br J Cancer* 1997;76(1):118-23.
37. Enger SM, Ross RK, Paganini-Hill A, Bernstein L. Breastfeeding experience and breast cancer risk among postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7(5):365-9.
38. Chang-Claude J, Eby N, Kiechle M, Bastert G, Becher H. Breastfeeding and breast cancer risk by age 50 among women in Germany. *Cancer Causes Control* 2000;11(8):687-95.
39. Zheng T, Duan L, Liu Y, et al. Lactation reduces breast cancer risk in Shandong Province, China. *Am J Epidemiol* 2000;152(12):1129-35.
40. Zheng T, Holford TR, Mayne ST, et al. Lactation and breast cancer risk: a case-control study in Connecticut. *Br J Cancer* 2001;84(11):1472-6.
41. Kuru B, Ozaslan C, Ozdemir P, Dinc S, Camlibel M, Alagol H. Risk factors for breast cancer in Turkish women with early pregnancies and long-lasting lactation--a case-control study. *Acta Oncol* 2002;41(6):556-61.
42. Tryggvadottir L, Tulinius H, Eyfjord JE, Sigurvinsson T. Breastfeeding and reduced risk of breast cancer in an Icelandic cohort study. *Am J Epidemiol* 2001;154(1):37-42.
43. Lee SY, Kim MT, Kim SW, Song MS, Yoon SJ. Effect of lifetime lactation on breast cancer risk: a Korean women's cohort study. *Int J Cancer* 2003;105(3):390-3.
44. Martin RM, Middleton N, Gunnell D, Owen CG, Smith GD. Breast-feeding and cancer: the Boyd Orr cohort and a systematic review with meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(19):1446-57.
45. London SJ, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Lactation and risk of breast cancer in a cohort of US women. *Am J Epidemiol* 1990;132(1):17-26.
46. Michels KB, Willett WC, Rosner BA, et al. Prospective assessment of breastfeeding and breast cancer incidence among 89,887 women. *Lancet* 1996;347(8999):431-6.
47. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* 2002;360(9328):187-95.
48. McKnight B, Cook LS, Weiss NS. Logistic regression analysis for more than one characteristic of exposure. *Am J Epidemiol* 1999;149(11):984-92.
49. Katsouyanni K, Lipworth L, Trichopoulou A, Samoli E, Stuver S, Trichopoulos D. A case-control study of lactation and cancer of the breast. *Br J Cancer* 1996;73(6):814-8.
50. Freudenheim JL, Marshall JR, Vena JE, et al. Lactation history and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 1997;146(11):932-8.
51. Newcomb PA, Egan KM, Titus-Ernstoff L, et al. Lactation in relation to postmenopausal breast cancer. *Am J Epidemiol* 1999;150(2):174-82.

52. Furberg H, Newman B, Moorman P, Millikan R. Lactation and breast cancer risk. *Int J Epidemiol* 1999;28(3):396-402.
53. Yuan JM, Yu MC, Ross RK, Gao YT, Henderson BE. Risk factors for breast cancer in Chinese women in Shanghai. *Cancer Res* 1988;48(7):1949-53.
54. Tao SC, Yu MC, Ross RK, Xiu KW. Risk factors for breast cancer in Chinese women of Beijing. *Int J Cancer* 1988;42(4):495-8.
55. Wang QS, Ross RK, Yu MC, Ning JP, Henderson BE, Kimm HT. A case-control study of breast cancer in Tianjin, China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1992;1(6):435-9.
56. Tessaro S, Beria JU, Tomasi E, Victora CG. Breastfeeding and breast cancer: a case-control study in Southern Brazil. *Cad Saude Publica* 2003;19(6):1593-601.
57. Henderson BE, Ross RK, Judd HL, Krailo MD, Pike MC. Do regular ovulatory cycles increase breast cancer risk? *Cancer* 1985;56(5):1206-8.
58. Said S, Johansson ED, Gemzell C. Serum oestrogens and progesterone after normal delivery. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1973;80(6):542-5.
59. Endocrinology of human pregnancy. *Res Reprod* 1975;7(2):1.
60. Shaaban MM, Sayed GH, Ghaneimah SA. The recovery of ovarian function during breast-feeding. *J Steroid Biochem* 1987;27(4-6):1043-52.
61. Petrakis NL, Wrensch MR, Ernster VL, et al. Influence of pregnancy and lactation on serum and breast fluid estrogen levels: implications for breast cancer risk. *Int J Cancer* 1987;40(5):587-91.
62. Yager JD, Davidson NE. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *N Engl J Med* 2006;354(3):270-82.
63. Russo J, Russo IH. Toward a physiological approach to breast cancer prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994;3(4):353-64.
64. Janney CA, Zhang D, Sowers M. Lactation and weight retention. *Am J Clin Nutr* 1997;66(5):1116-24.
65. Olson CM, Strawderman MS, Hinton PS, Pearson TA. Gestational weight gain and postpartum behaviors associated with weight change from early pregnancy to 1 y postpartum. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27(1):117-27.
66. Sichieri R, Field AE, Rich-Edwards J, Willett WC. Prospective assessment of exclusive breastfeeding in relation to weight change in women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27(7):815-20.
67. Knabbe C, Lippman ME, Wakefield LM, et al. Evidence that transforming growth factor-beta is a hormonally regulated negative growth factor in human breast cancer cells. *Cell* 1987;48(3):417-28.
68. Arteaga CL, Coffey RJ, Jr., Dugger TC, McCutchen CM, Moses HL, Lyons RM. Growth stimulation of human breast cancer cells with anti-transforming growth factor beta antibodies: evidence for negative autocrine regulation by transforming growth factor beta. *Cell Growth Differ* 1990;1(8):367-74.
69. Burdette JE, Woodruff TK. Activin and estrogen crosstalk regulates transcription in human breast cancer cells. *Endocr Relat Cancer* 2007;14(3):679-89.
70. Wolff MS, Berkowitz GS, Brower S, et al. Organochlorine exposures and breast cancer risk in New York City women. *Environ Res* 2000;84(2):151-61.
71. Laden F, Collman G, Iwamoto K, et al. 1,1-Dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene and polychlorinated biphenyls and breast cancer: combined analysis of five U.S. studies. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(10):768-76.
72. Gatto NM, Longnecker MP, Press MF, Sullivan-Halley J, McKean-Cowdin R, Bernstein L. Serum organochlorines and breast cancer: a case-control study among African-American women. *Cancer Causes Control* 2007;18(1):29-39.

73. Newton ER. Breastmilk: the gold standard. Clin Obstet Gynecol 2004;47(3):632-42.
74. Protección de la maternidad. El Peruano 27-06-1996; Pag: 140601-2.
75. INEI. Encuesta Demográfica y de Salud Familiar. ENDES Continua 2004-2006.